

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 778 181

(21) N° d'enregistrement national :

98 05384

(51) Int Cl⁶ : C 07 C 69/16, C 07 C 49/04, 49/203, A 61 K 31/12, 31/
22

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 29.04.98.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES PHARMASCIENCE
Société anonyme — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 05.11.99 Bulletin 99/44.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : MERIAUX ELIZABETH, RANCUREL
ALAIN et GUILLOU GEORGES BERNARD.

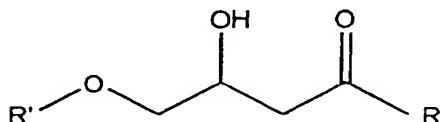
(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

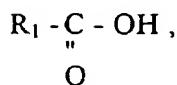
(54) NOUVEAUX COMPOSÉS EXTRAITS D'HUILE VÉGÉTALE UTILISABLES DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE ET COSMÉTIQUE, NOTAMMENT POUR L'INHIBITION DE LA CROISSANCE
CELLULAIRE.

(57) La présente invention concerne notamment un com-
posé de formule:

Ces composés sont utiles notamment comme inhibiteur
de la croissance cellulaire.



dans laquelle:
R' est H ou le radical acyle d'un acide carboxylique



R est une chaîne hydrocarbonée de 13 à 21 atomes de
carbone et pouvant comporter de 1 à 4 insaturations éthylé-
niques ou acétyléniques.

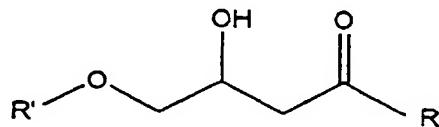


NOUVEAUX COMPOSÉS EXTRAITS D'HUILE VÉGÉTALE UTILISABLES
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET COSMÉTIQUE, NOTAMMENT
POUR L'INHIBITION DE LA CROISSANCE CELLULAIRE

La présente invention concerne de nouveaux composés utilisables plus particulièrement dans l'industrie pharmaceutique et en cosmétique et qui présentent notamment une action d'inhibition de la croissance cellulaire utile, en particulier, dans le traitement des inflammations et des cancers.

Plus particulièrement, on a pu mettre en évidence dans certaines huiles végétales, notamment dans l'huile d'avocat, la présence de composés qui présentent des propriétés marquées d'inhibition de la prolifération cellulaire.

La présente invention concerne des composés tels que décrits précédemment de formule :



15

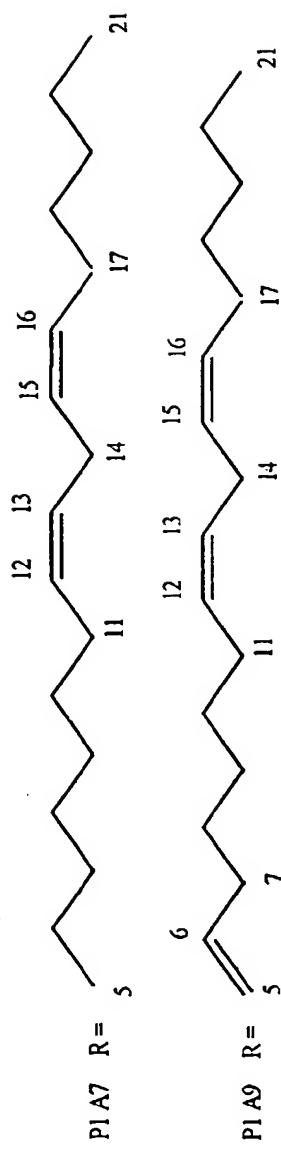
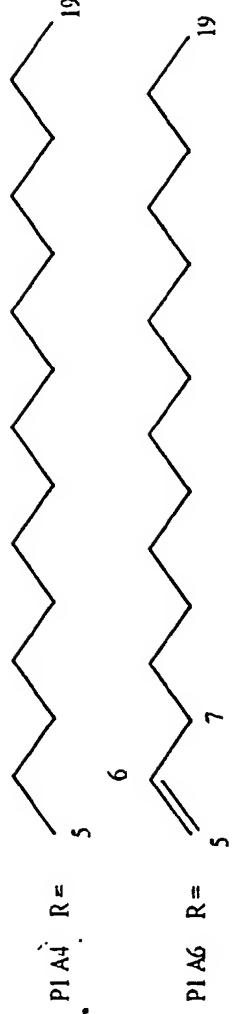
dans laquelle :

R' est H ou le radical acyle d'un acide carboxylique $\text{R}_1 - \text{C} - \text{OH}$;

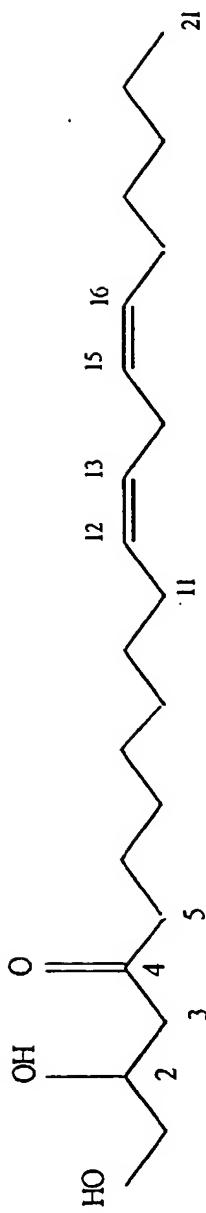
20 R est une chaîne hydrocarbonée comprenant de 13 à 21 atomes de carbone, de préférence 15 ou 17 atomes de carbone, et pouvant comporter de 1 à 4 insaturations éthyléniques et/ou acétyléniques.

Parmi ces composés, il faut plus particulièrement mentionner les composés dans lesquels le radical R est choisi parmi :

2



P2A7 :



Les références correspondant aux composés de la fraction P1 et au composé de la fraction P2, les indices additionnels sont ceux qui figurent dans la présente description.

Ces composés étant de préférence choisis parmi ceux pour lesquels R' est
5 H ou un radical $R_1 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{"}}{\text{C}}}$ où R_1 est un radical alkyle en C₁ à C₆, de préférence le radical
O
méthyle.

Ces composés peuvent être utilisés seuls ou en combinaison, notamment
10 dans les fractions huileuses les contenant, pour réaliser des compositions pharmaceutiques, de même que des compositions cosmétiques, de façon générale ces compositions seront de préférence utilisées par voie topique, mais il est possible de prévoir des applications par voie systémique, notamment par voie orale.

Les composés selon l'invention peuvent également, dans certains cas, être
15 utilisés à titre de complément alimentaire.

Les compositions selon la présente invention sont plus particulièrement utiles pour la réalisation de médicaments destinés à inhiber la prolifération cellulaire et, compte tenu des analyses qui ont été faites, elles seront plus particulièrement utilisables comme agent intervenant dans le processus inflammatoire et également dans
20 le traitement des cancers et des pathologies non cancéreuses liées à une prolifération cellulaire, tel que le traitement de certains types d'adénome comme l'adénome prostatique.

Les composés selon la présente invention peuvent également être utilisables comme agent anti-viraux.

25 Ces composés peuvent être utilisés soit sous forme pure, par exemple sous forme synthétique, mais également sous forme de mélange ou même sous forme de fraction huileuse ou de concentrat encore contenu dans l'huile d'origine, notamment l'huile d'avocat.

C'est pourquoi la présente invention concerne également des fractions
30 huileuses riches en au moins l'un des composés mentionnés précédemment.

Les composés selon la présente invention peuvent être obtenus par différentes voies, soit synthétiques, soit hémisynthétiques, mais sont, de préférence, obtenus par extraction.

Plus particulièrement, les composés selon la présente invention sont obtenus par un procédé dans lequel on les extrait à partir d'une huile végétale par tout procédé approprié, notamment par extraction, par exemple à l'aide d'un solvant, par pressage, par chromatographie, et/ou par distillation moléculaire.

5 L'huile végétale ou le concentrat huileux peuvent être obtenus par tout procédé connu, notamment par extraction à l'aide d'un solvant et/ou par pression. L'extraction à l'aide d'un solvant peut être réalisée par tout solvant approprié, alcool tel que EtOH, MeOH, BuOH, alcane tel que l'hexane, solvant chloré, CH₂Cl₂ ou CHCl₃, éther ou ester tel que AcOEt ou leurs mélanges.

10 De façon générale, les conditions de traitement sont inférieures à 80°C pendant 8 heures, c'est-à-dire que l'on utilise de préférence des températures inférieures à 80°C pendant moins de 8 heures. Il faut comprendre que par des conditions "inférieures à 80°C pendant 8 heures", on entend désigner des conditions dans lesquelles la cyclisation ne s'effectue pas ou peu, par exemple moins de 10% de produit cyclisé. Ceci ne signifie pas que la température est nécessairement inférieure à 80°C, en effet, il est possible d'utiliser des températures de 100°C ou plus mais seulement quelques minutes ou dizaines de minutes, au contraire des températures de 80°C ou moins sur plus de 8 heures, 24 heures par exemple, peuvent conduire à une cyclisation. De préférence, on traite les différentes fractions de façon qu'il demeure de l'eau, de l'ordre de quelques pourcents, en effet lorsque le produit est déshydraté, la cyclisation commence. Les composés selon l'invention sont, de préférence extraits à partir d'huile d'avocat.

15

20

25 Dans un mode de préparation préféré des composés selon la présente invention, les avocats sont coupés en lamelles de quelques millimètres d'épaisseur et séchés à une température inférieure à 85°C, de préférence en couche mince à 70-80°C, l'humidité résiduelle après séchage étant voisine de 5%.

Les avocats secs sont broyés et l'huile est extraite par pression, filtrée et séchée à 70°C sous 0,5 mm de mercure ou dans des conditions équivalentes. L'huile séchée est fractionnée par distillation moléculaire à 240°C sous 10³ mm de mercure 30 afin d'obtenir un distillat qui représente de 5 à 10% de l'huile. Cet extrait est enrichi à 30-40% en composés selon la présente invention. Il est possible de faire varier les conditions de distillation, dans la mesure où l'on obtient une fraction qui représente 5 à 10% de l'huile d'origine.

Il est également possible d'obtenir les composés selon la présente invention par une extraction à l'aide d'un solvant à froid, c'est-à-dire à une température de l'ordre de 15 à 25°C par exemple. En choisissant les solvants, on peut obtenir des concentrats très riches en composés directement à partir de la pulpe du fruit
5 mais on peut également utiliser plusieurs extractions successives.

Afin d'isoler les composés, on réalise, à partir des fractions précédentes, une chromatographie liquide préparative sur colonne de silice avec comme phase mobile, par exemple, l'hexane-isopropanol (90:10).

Pour la plupart des applications, les composés peuvent être utilisés en
10 mélange sans qu'un isolement soit réalisé.

Les essais qui ont été réalisés sur les composés selon la présente invention, dont on trouvera certains résultats dans les exemples, montrent que certains des composés selon la présente invention inhibent la prolifération cellulaire, par exemple des fibroblastes dermiques humains, à des concentrations de 100 µg/ml dans les
15 expériences réalisées mais que certains d'entre eux inhibent près de 50% de la prolifération des mêmes fibroblastes à des concentrations beaucoup plus faibles, de l'ordre de 10 µg/ml. Par contre les mêmes composés sont sans effet sur la biosynthèse du collagène de type I qui constitue la principale macromolécule matricielle produite par les fibroblastes, il semble, compte tenu de l'analyse de l'ensemble des résultats, que
20 les produits en question ou les fractions qui les contiennent ne modifient pas la biosynthèse de la matrice extracellulaire.

Des essais réalisés sur cellule CCL39 montrent des résultats similaires sur les trois tests suivants :

- prolifération cellulaire induite par KGF
- 25 ▪ prolifération cellulaire induite par b-FGF
- prolifération cellulaire induite par E-GF

Les compositions de l'invention peuvent être utilisées aussi bien à titre curatif que préventif, comme thérapie principale ou comme thérapie d'appoint. Les composés selon la présente invention et les fractions qui les contiennent peuvent
30 également être utilisés à titre de complément nutritionnel.

Les composés selon la présente invention peuvent également être utilisés comme précurseurs de dérivés furaniques. En effet, par chauffage à une température supérieure à 80°C pendant un temps prolongé, notamment plus de 8 heures, en particulier 24 heures, ou à des températures supérieures à 100°C pendant quelques
35 heures, de ces composés ou des fractions qui les contiennent, on obtient les dérivés

furaniques correspondants, lesquels sont également utiles dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique.

Les remarques faites précédemment pour le couple 80°C/8 heures dans la préparation des produits selon l'invention est également valable dans le cas de la cyclisation. Il s'agit dans ce cas d'un couple température et durée de chauffage qui fournit plus de 10% de cyclisation, de préférence plus de 50%.

L'invention concerne donc également les procédés dans lesquels, durant l'une des étapes du procédé, avant l'extraction ou après, on chauffe les précurseurs ou une fraction qui les contient dans des conditions supérieures à 80°C pendant 8 heures, de préférence on chauffe durant quelques heures à 100°C ou plus.

L'invention concerne également les fractions ainsi obtenues, notamment la fraction huileuse contenant des dérivés furaniques. Les dérivés furaniques de l'huile d'avocat ont été décrits notamment dans Farines, M. et al., 1995, J. of Am. Oil Chem. Soc. 72, 473.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples ci-après.

EXEMPLE 1

Méthodes d'extraction, de séparation et d'isolement des composés

100 g de pulpe fraîche sont broyés 2 mn au mixer en présence de 200 ml EtOH. La solution, filtrée sur Büchner et concentrée sous vide au 1/4 du volume de départ, est appelée concentrat A. Le culot est repris par 150 ml EtOAc-MeOH (30:70). Après filtration, lavage par 50 ml MeOH et concentration sous vide à 1/4 du volume de départ on obtient le concentrat B. Chacun des concentrats A et B est extrait par 2 fois 50 ml CH₂Cl₂. Les solutions de CH₂Cl₂ sont séchées au Na₂SO₄, puis évaporées. Deux extraits A1 et B1 sont obtenus. Ces deux extraits sont réunis, repris par 2 volumes d'hexane et purifiés sur terre décolorante "nevergreen". Après évaporation, le résidu, dissous dans un minimum de CHCl₃, est placé au sommet d'une colonne de silice de marque "Amicon" 20-45 µm (20 x 300 mm) et élué par 500 ml CHCl₃ puis 250 ml CHCl₃-MeOH (98:2). Des fractions sont collectées par volume de 60 ml. Les fractions 25 4 et 5 contiennent le produit 1 (P₁), les fractions 8, 9 et 10 le produit 2 (P₂). Ces produits ont été séparés par HPLC préparative sur colonne Partisil OD S2. Le produit 1 donne 4 pics principaux, le produit 2 donne 1 pic principal.

Identification des produits

La structure chimique des molécules correspondant aux pics principaux ainsi isolées a été déterminée par spectrophotométrie infrarouge, RMN du proton et GC/SM en ionisation chimique (CH_4). L'analyse des spectres infrarouge de tous les composés étudiés met en évidence la présence d'une vibration de valence O-H vers 3400 cm^{-1} due à une fonction hydroxyle et l'existence d'un groupement important méthylène $-\text{CH}_2-$ entre 2840 et 2940 cm^{-1} . Les composés P_1 présentent une vibration de valence C=O à 1740 cm^{-1} spécifique des esters et C-O à 1240 cm^{-1} spécifique des esters d'acide à chaîne courte type acétate. $P_1\text{A}_4$, $P_1\text{A}_7$ et $P_2\text{A}_7$ possèdent une vibration C=O à 1715 cm^{-1} des cétones acycliques. $P_1\text{A}_6$ et $P_1\text{A}_9$ ont une vibration C=O à 1670 cm^{-1} fortement déplacée par une insaturation en α . $P_1\text{A}_7$, $P_2\text{A}_7$ et $P_1\text{A}_9$ ont une vibration H-C=éthylénique à 3020 cm^{-1} . $P_1\text{A}_4$ a un spectre caractéristique d'un produit saturé. Les analyses GC/SM effectuées sur les dérivés triméthylsilylés des fonctions alcools ont permis de déterminer les masses moléculaires et les formules brutes de chaque composé. La masse moléculaire des produits P_1 correspond dans tous les cas à une formule brute $R\text{-C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Si}$, c'est-à-dire si l'on fait abstraction du groupe triméthylsilyle, à des alcools $R\text{-C}_6\text{H}_9\text{O}_4$. La masse moléculaire du produit P_2 correspond à une formule brute $C_{27}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}_2$, ce qui correspond en faisant abstraction des groupes triméthylsilyles à l'alcool $C_{21}\text{H}_{38}\text{O}_3$. Les spectres RMN du proton présentent systématiquement pour tous les composés P_1 un singulet (3 protons) aux environs de 2 ppm représentant le groupe méthyle de l'acétate, un doublet dédoublé à environ 3,95 et 4 ppm pour chacun des deux protons en 1, un massif vers 4,20, attribuable au proton en 2 couplés avec les deux atomes d'hydrogène en 1 et les deux atomes d'hydrogène en 3. Un doublet à environ 2,50 ppm pour $P_1\text{A}_4$ et $P_1\text{A}_7$, ou 2,65 ppm pour $P_1\text{A}_6$ et $P_1\text{A}_9$ (effet de la double liaison en 5-6) est attribuable à l'ensemble des deux protons en 3. Un triplet vers 2,35 (2 protons) est attribuable aux deux atomes d'hydrogène en 5, couplés avec les protons en 6, pour les composés $P_1\text{A}_4$ et $P_1\text{A}_7$. Ce signal du groupe méthylène n'est pas observé pour $P_1\text{A}_6$ et $P_1\text{A}_9$ qui présentent, par contre, un proton éthylénique en 5 vers 6 ppm sous forme d'un doublet. Les composés $P_1\text{A}_7$ et $P_1\text{A}_9$, avec deux insaturations sur la chaîne aliphatique, présentent un déplacement chimique des protons éthyléniques en 12, 13 et 15, 16 (4 H,m) compris entre 5,1 et 5,3 ppm.

EXEMPLE 2**Composés furaniques****a) Méthode d'extraction des lipides totaux**

300 à 500 mg de pulpe fraîche d'avocat congelée à l'azote liquide et broyée
5 ou le poids de pulpe séchée obtenue à partir d'environ 400 mg de pulpe fraîche, sont
broyés au mortier, agités avec 10 ml de MeOH-CHCl₃ (1:1) puis centrifugés. Le culot
est repris par le même volume de solvant. L'ensemble est agité puis centrifugé. Les
phases organiques sont réunies, évaporées sous courant d'azote à température
ambiante. Le résidu est extrait deux fois au CHCl₃ et séché sur Na₂SO₄. La solution est
10 filtrée sur filtre Gelman ACRO LC 13 (0,45 µm), lavée par 1,5 ml de CHCl₃ et
évaporée sous courant d'azote à température ambiante.

Sur 6 avocats différents, 2 fragments de pulpe ont été prélevés. L'un a
directement été soumis à l'extraction précédente, on obtient une huile de pulpe fraîche.
L'autre a été séché en étuve 24 heures à 80°C avant d'être soumis à l'extraction
15 précédente.

Dans l'huile de pulpe sèche, on trouve peu de composés selon l'invention,
les composés sont presqu'entièrement cyclisés sous forme furanique, de 50 à 170 mg
pour 100 g de pulpe fraîche de départ, alors que l'huile de pulpe fraîche est riche en
composés selon l'invention et contient peu de dérivés furaniques, de 0 à 10 mg pour
20 100 g de pulpe fraîche.

b) Méthode d'extraction selon gradient de polarité progressive

9 g de pulpe fraîche broyée sont extraits par 4 fois 15 ml de n-hexane. Le
culot cellulaire est repris par 4 fois 15 ml de CHCl₃, 4 fois 15 ml d'éther éthylique puis
par 3 fois 15 ml des solvants suivants : EtOAc, n-BuOH, H₂O. Les 6 phases
organiques sont récupérées et évaporées.

Après évaporation des solvants sous pression réduite, chacun des extraits a
été placé en étuve à 80°C pendant 24 heures puis purifié en vue de l'analyse qualitative
des dérivés furaniques. Elle a révélé la présence des composés furaniques dans les
phases "acétate d'éthyle" et "butanoliques".

30 Une nouvelle extraction sur pulpe fraîche à l'acétate d'éthyle, concentrée
sous courant d'azote, a été analysée par chromatographie sur couche mince en 2
dimensions. Une première migration de l'extrait a été effectuée dans l'éther éthylique
révélant deux spots de Rf différents. Puis la couche mince a été placée en étuve,
24 heures à 80°C, avant d'être soumise à la deuxième migration dans l'heptane,

système de développement des composés furaniques. La révélation a alors montré que les deux spots précédents avaient donné naissance aux composés furaniques au cours du passage de la couche mince en étuve. Les deux spots correspondant aux composés selon l'invention se sont transformés sous l'effet du traitement thermique.

5 **EXEMPLE 3**

Méthode de préparation d'une fraction riche en composés selon l'invention

Les avocats sont coupés en lamelles de quelques millimètres d'épaisseur et séchés en couches minces à 70-80°C ; l'humidité résiduelle après séchage est voisine de 5 %.

10 Les avocats secs sont broyés. L'huile est extraite par pression, filtrée et séchée à 70°C sous 0,5 mm de mercure.

L'huile séchée est fractionnée par distillation moléculaire à 240°C sous 10^{-3} mm de mercure.

15 Le distillat, 5 à 10% de l'huile, est un extrait enrichi (30 à 40%) en composés selon la présente invention.

Une chromatographie liquide préparative sur colonne de silice, avec comme phase mobile hexane-isopropanol (90:10) permet d'isoler un mélange purifié des produits selon l'invention (1,5 à 5 g).

EXEMPLE 4

20 **Mesure de l'activité d'inhibition de la prolifération cellulaire des composés selon l'invention**

Dans ce qui va suivre, la préparation D correspond aux insaponifiables d'avocat, la préparation E correspond à la fraction H, c'est-à-dire la fraction dans laquelle la majorité des composés selon la présente invention ont été cyclisées sous forme furanique, la préparation J correspond au mélange de produits de type P₁, quant à la préparation K elle correspond au produit P₂.

Culture de cellules

Les cellules utilisées sont des fibroblastes humains issus de prépuce de jeunes enfants. Ils ont été obtenus par la technique d'explants et cultivés dans du 30 DMEN (Dulbecco's Modified Eagle Medium) additionné de 10% de sérum de veau fœtal (SVF). Les cultures sont maintenues dans une étuve à 5% de CO₂, 37°C, et le milieu est changé tous les trois jours.

Etude de la prolifération cellulaire

La prolifération cellulaire a été mesurée par incorporation de thymidine tritiée. Les fibroblastes ont été ensemencés dans des boîtes de 24 trous de 2 cm² à la densité de 20 000 cellules/trou dans du DMEN+ 10% SVF (1 ml). 24 heures après l'ensemencement, les cultures ont été incubées avec les préparations d'avocat D, E J et K (solubilisées au préalable dans de l'éthanol absolu), aux concentrations de 0,5, 1, 10 et 100 µg/ml (selon les expériences). Des cultures contrôles parallèles ont été incubées en absence ou présence d'éthanol (aux dilutions utilisées dans les séries traitées par les solutions d'extraits d'avocat). 20 heures après, de la [³H]-thymidine a été ajoutée aux cultures sous un faible volume à raison de 1 µCi/ml. Un volume identique de [³H]-thymidine a été ajouté à des cultures contrôles n'ayant reçu aucun traitement. Dans toutes les expériences, chaque test a été réalisé sur 4 trous identiques.

A la fin de l'incubation, le milieu a été éliminé et la couche cellulaire rincée deux fois par du PBS afin d'éliminer la radioactivité libre. Ensuite, les cellules ont reçu 1 ml d'acide trichloroacétique (TCA) à 5% froid. Après 30 minutes à 4°C, le TCA a été éliminé et les tapis cellulaires lavés trois fois avec du TCA 5%..500 %l de soude 0,1 N ont été ajoutés afin de solubiliser les protéines et les plaques multi-trous placées à 50°C pendant 1 heure. Après homogénéisation par pipettage, 400 µl du lysat ont été comptés en scintillation liquide.

Résultats

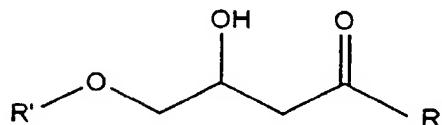
Quatre expériences ont été réalisées et les résultats de trois d'entre elles sont présentés au tableau 1 où on a exprimé l'incorporation de thymidine, donc la prolifération cellulaire en pourcentage de chaque contrôle respectif. Les substances D et E inhibent la prolifération des fibroblastes dermiques humains pour des concentrations de 100 µg/ml, les autres concentrations utilisées ne modifiant pas ce paramètre. Les substances J et K aux concentrations de 10 µg/ml inhibent d'au moins 50% la prolifération des fibroblastes dermiques, et cet effet est d'autant plus marqué que l'on augmente la concentration de substance, jusqu'à arrêt total de la prolifération (100 µg/ml).

L'ensemble de ces résultats montre que les substances D et E sont des inhibiteurs plus modérés de la prolifération des fibroblastes dermiques que les substances J et K.

Des essais complémentaires effectués sur la biosynthèse du collagène montrent que les compositions selon la présente invention n'ont pas d'action claire sur la synthèse du collagène.

REVENDICATIONS

1) Composé de formule :



5

dans laquelle :

R' est H ou le radical acyle d'un acide carboxylique $R_1 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{OH}$;

10

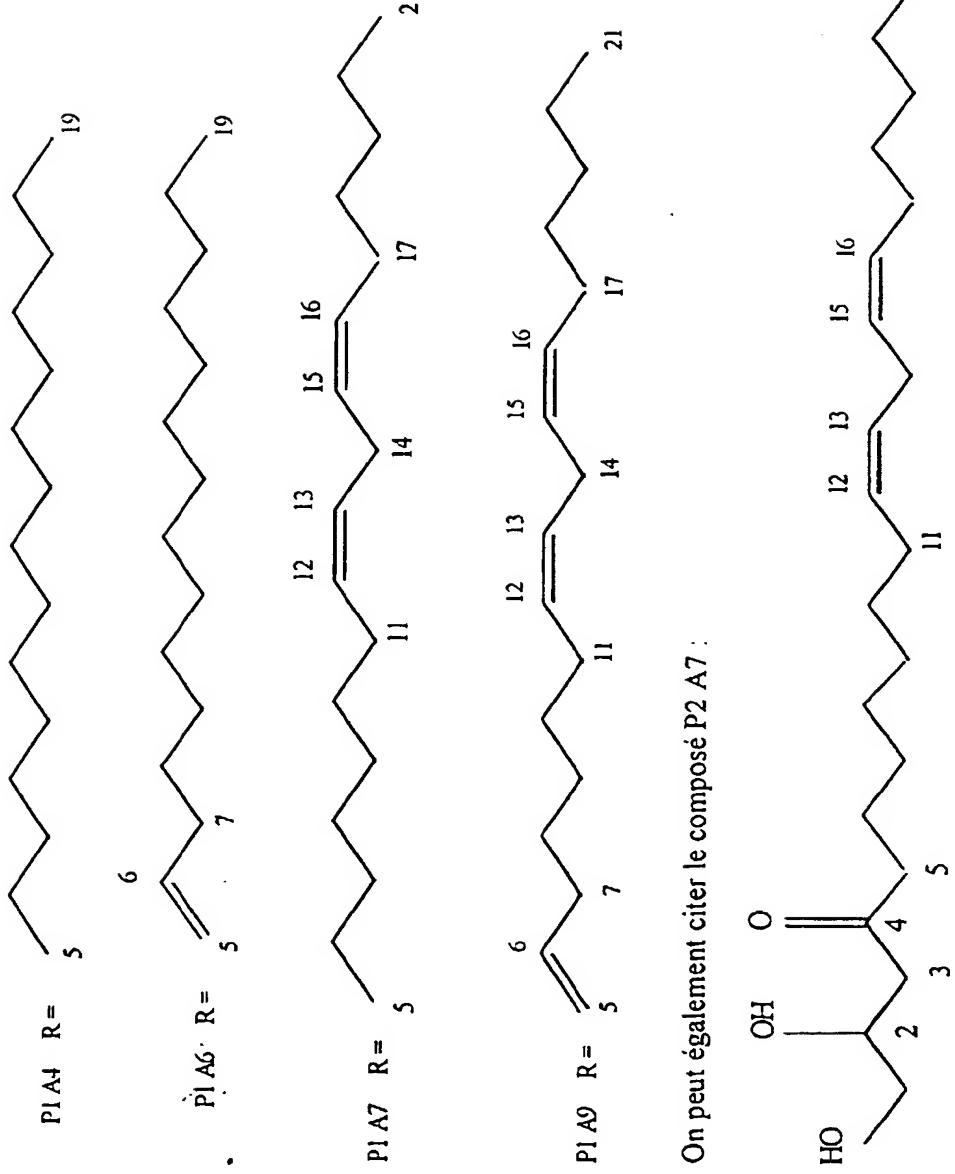
R est une chaîne hydrocarbonée de 13 à 21 atomes de carbone et pouvant comporter de 1 à 4 insaturations éthyléniques ou acétyléniques.

15

2) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le radical R est une chaîne hydrocarbonée ayant 15 ou 17 atomes de carbone.

3) Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le radical R est choisi parmi :

12



4) Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le radical R' est H ou un radical R₁ -C_n où R₁ est un radical alkyle en C₁ à C₆.

O

5 5) Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le radical R' est H ou CH₃ -C_n

"

O

10 6) Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on l'extract à partir d'une huile végétale.

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé est extrait à partir de l'huile d'avocat.

15 8) Procédé selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisé en ce que le composé est extrait à partir d'une huile ou d'un concentrat huileux obtenu par extraction de pulpe de fruit à l'aide d'un solvant ou par pression.

9) Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que le solvant d'extraction est un alcane, un alcool, un solvant chloré, un éther, un ester ou leurs mélanges.

10 10) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi : l'hexane, MeOH, EtOH, BuOH, CHCl₃, CHCl₂ et AcOEt.

11) Procédé selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisé en ce qu'il est conduit dans des conditions inférieures à 80°C pendant 8 heures.

12) Procédé selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisé en ce que l'extraction comporte au moins une étape de distillation moléculaire de l'huile végétale.

25 13) Procédé selon l'une des revendications 6 à 12, caractérisé en ce que le composé est issu d'un concentrat huileux par extraction à l'aide d'une phase hexane-isopropanol.

14) Procédé selon l'une des revendications 6 à 13, caractérisé en ce que l'huile est extraite à partir d'avocat séché à une température inférieure à 80°C.

30 15) Fraction huileuse riche en composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par la mise en œuvre du procédé selon l'une des revendications 6 à 14.

•

16) Dérivé furanique obtenu par chauffage d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou une fraction le contenant selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'on chauffe ledit composé ou ladite fraction à une température supérieure à 80°C, notamment supérieure à 100°C.

5 17) Fraction riche en dérivé furanique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle est obtenue par chauffage d'une fraction huileuse selon la revendication 15 à une température supérieure à 80°C.

10 18) Fraction selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce que les dérivés furaniques sont obtenus par chauffage, dans des conditions supérieures à 80°C pendant 8 heures, des avocats.

19) Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comporte à titre de principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou une fraction selon l'une des revendications 15 à 18.

15 20) Composition cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comporte à titre de principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou une fraction selon l'une des revendications 15 à 18.

21) Composition selon l'une des revendications 19 ou 20, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une application topique.

20 22) Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5 ou une fraction selon la revendication 15 pour la réalisation de médicaments destinés à inhiber la prolifération cellulaire.

23) Utilisation selon la revendication 22, caractérisée en ce que le médicament est destiné à traiter le processus inflammatoire.

25 24) Utilisation selon la revendication 23, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement du cancer.

25 25) Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5 pour la réalisation de médicaments antiviraux.

REPUBLIQUE FRANCAISE

2778181

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
nationalFA 556410
FR 9805384

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie		
X	FR 2 678 614 A (PHARMASCIENCE LAB) 8 janvier 1993 * le document en entier *	1-12, 15-19,23
X	WO 95 22969 A (UNIV QUEENSLAND) 31 août 1995 * page 3 - page 7; revendications; figure 1 *	1-11,15, 19,22,24
X	KASHMAN Y ET AL: "New compounds from avocado pear" TETRAHEDRON (TETRAB);69; VOL.25 (18); PP.4617-31, XP002090295 Tel-Aviv Univ.;Tel-Aviv; Israel * page 4623 *	1,4-11, 16
X	GOPINATH K W ET AL: "Polyacetylenic compounds. 237. Polyyynes from Alphonsea ventricosa Hook F. and Th" TETRAHEDRON (TETRAB);76; VOL.32 (6); PP.737-40, XP002090296 Reg. Res. Lab.;Assam; India * page 737 *	1,2,4-6, 16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07C C07D A61K
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	19 janvier 1999	Bonnevalle, E
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		